

일본 공개특허공보 특개평06-271519호(1994.09.27.) 1부.

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-271519

(43)公開日 平成 6 年(1994) 9 月27日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 229/22		8930-4H		
B 0 1 J 23/44				
C 0 7 C 227/22		8930-4H		
// C 0 7 B 61/00	3 0 0			

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21)出願番号	特願平5-303791	(71)出願人	000130189 株式会社コスモ総合研究所 東京都港区芝浦1丁目1番1号
(22)出願日	平成 5 年(1993)12月 3 日	(71)出願人	000105587 コスモ石油株式会社 東京都港区芝浦1丁目1番1号
(31)優先権主張番号	特願平5-7738	(72)発明者	竹矢 晴彦 埼玉県幸手市権現堂1134-2 株式会社コ スモ総合研究所研究開発センター内
(32)優先日	平 5 (1993) 1 月20日	(72)発明者	清水 俊夫 埼玉県幸手市権現堂1134-2 株式会社コ スモ総合研究所研究開発センター内
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 有賀 三幸 (外 3 名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 5-アミノレブリン酸の製造方法

(57)【要約】

【構成】 アミノ基が保護されたフルフリルアミンに増感剤の存在下、光照射下に分子状酸素を反応させ、得られた成績体を金属触媒の存在下水素化し、次いで加水分解する5-アミノレブリン酸又はその塩の製造方法。

【効果】 安価で入手容易な原料から簡単な操作により、高い収率で5-アミノレブリン酸を製造することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アミノ基が保護されたフルフリルアミンに増感剤の存在下、光照射下に分子状酸素を反応させ、得られた成績体を金属触媒の存在下に水素化し、次いで当該水素化物を加水分解することを特徴とする5-アミノレブリン酸又はその塩の製造方法。

【請求項2】 アミノ基が保護されたフルフリルアミンに増感剤の存在下、光照射下に分子状酸素を反応させるに際し、溶媒としてピリジンをを用いることを特徴とする請求項1記載の5-アミノレブリン酸又はその塩の製造方法。

【請求項3】 アミノ基が保護されたフルフリルアミンに増感剤の存在下、光照射下に分子状酸素を反応させるに際し、溶媒としてピリジンを25容量%以上含有する有機溶媒を用いることを特徴とする請求項1記載の5-アミノレブリン酸又はその塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、種々の化学品の原料及び農業等として有用な5-アミノレブリン酸の工業的に有利な製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 5-アミノレブリン酸は、ヘム、ビタミンB₁₂、チトクローム等の生合成中間体として知られており、また農業及び化学品の原料として有用な化合物であると共に、米国イリノイ大学のリバイツらにより、選択的除草作用を有することが報告されている。

【0003】 従来、5-アミノレブリン酸の製造方法としては光合成菌を利用する方法及び化学的に合成する方法があり、就中後者の方法としては、(1) コハク酸を原料とし、これをモノエステルとした後、炭素-窒素ユニットを導入し、更にこれを還元する方法、(2) レブリン酸を原料とし、これを酸化して2位及び3位炭素を二重結合として保護した後、5位炭素をアミノ化し、更に還元する方法、及び(3) 2-ヒドロキシシビリジンを酸化して2, 5-ジヒドロキシシビリジンとなし、次いでこれを還元して2, 5-ビペリジンジオンとなし、更にこれを加水分解する方法が知られている。

【0004】 しかしながら、(1) の方法は、コハク酸の一個のカルボキシル基を保護しなければならず、また炭素-窒素ユニットの導入にシアン化銅、シアン化銀等の猛毒なシアン化合物を必要とすると共に、還元時にも亜鉛等の毒性物質を取り扱わなければならないという難

点があった。また(2)の方法は、アミノ基の導入に際し、導入位置を選択して導入する方法がないので、本来構造変化させる必要のない部分を変化させ元に戻すという上記のような厄介な手順を必要とする。更にまた

(3)の方法は比較的工程は短い、原料の2-ヒドロキシシビリジンが高価でしかも入手困難であると共に、総収率も約8〜10%と低いものであった。

【0005】 また、比較的効率的な合成法として近年、N-保護フルフリルアミン(アミノ基が保護されているフルフリルアミン)をメタノール中で電解酸化又は臭素酸化し、還元の後、再びKMnO₄で酸化を行う方法

や、フルフリルアミンを還元して得られるテトラヒドロフルフリルアミンを原料にして、ルテニウムオキシドで酸化を行う方法が開示されている。

【0006】 しかしながら、これらの方法は化学酸化剤を多量に消費するため、製造コストが高いという問題があった。とりわけ前者の方法ではKMnO₄は使い捨てで回収して再利用できず、また、廃液の処理も困難であり、更に初期の酸化工程での酸化が十分でないため、その工程を2段にしなければならないという欠点があった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的は、安価で入手容易な原料を使用して簡単な操作により高収率で5-アミノレブリン酸を製造する方法を提供することにある。

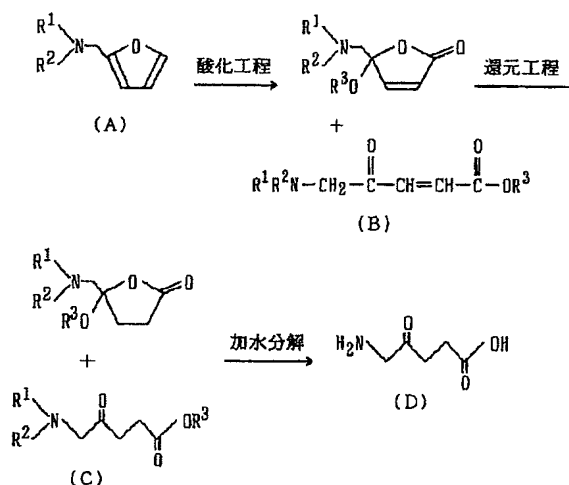
【0008】

【課題を解決するための手段】 斯かる実状において、本発明者は鋭意研究を行った結果、N-保護フルフリルアミンを出発原料とし、これに光照射下に分子状酸素を反応させ、得られた成績体を水素化し、これを加水分解すれば、5-アミノレブリン酸が工業的に有利に得られることを見出し本発明を完成した。

【0009】 本発明方法は、(1) アミノ基が保護されたフルフリルアミンに、増感剤の存在下、光照射下に分子状酸素を反応させる工程〔酸化工程〕、(2) 得られた酸化生成物を金属触媒の存在下水素化する工程〔還元工程〕、及び(3) 水素化物を加水分解する工程〔加水分解工程〕の三工程からなるものであり、次の反応式の如く進行するものと推定される。

【0010】

【化1】



【0011】（式中、 R^1 及び R^2 はアミノ基の保護基を示し、 R^3 は水素原子又はアルキル基を示す）

【0012】次に、本発明の各工程について説明する。
（1）酸化工程

N-保護フルフリルアミン（A）を酸化する工程である。原料となるN-保護フルフリルアミン（A）は、フルフリルアミンより一般的な方法〔日本化学会編、“新実験化学講座、14巻、有機化合物の合成と反応Ⅴ”、丸善（1978）、P.2658及び“Organic Syntheses”, Coll. Vol. 6, John Wiley & Sons（1978）、P.944〕で容易に合成できる。この保護基としては、フタルイミドの如く環状のものであっても、鎖状のものであってもよいが、アシル基が特に好ましい。

【0013】酸化工程は溶媒中に原料を溶解せしめ、これに増感剤を加え、光照射下において分子状酸素を通気することにより行われる。

【0014】ここにおいて、溶媒としてはピリジンをを用いるのが好ましいが、25容量%以上のピリジンを含有するアセトン、メチルエチルケトン、トルエン、ベンゼン、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール、エタノール等の有機溶媒を使用することもできる。溶媒の使用量はN-保護フルフリルアミン1mmol当たり3～30mlが好ましい。

【0015】増感剤としては、一般的に用いられるローズベンガル、エリスロシン、メチレンブルー、クロロフィル、ヘマトポリフィリン等の有機色素や、コロネン、フラレン等の多環芳香族化合物等が利用でき、その使用量は溶媒中濃度で $10^{-2} \sim 10^{-5} \text{ mol/l}$ で実施可能であるが、反応の効率、経済性及び後の工程への増感剤

の混入防止等の見地から $10^{-3} \sim 10^{-4} \text{ mol/l}$ とすることが好適である。

【0016】酸化剤としての分子状酸素は、ここでは大気中の O_2 や一般に市販されている酸素ガスをいい、酸素原子やオゾンを除く。なお、本工程において分子状酸素は窒素等の不活性ガスで希釈されていてもよい。分子状酸素の通気量は、ガス中の酸素濃度と溶媒量、原料濃度、反応温度により適宜決定されるが、例えば原料100mmol/l、ローズベンガル 10^{-4} mol/l 、 0°C の条件で酸素ガスを通気する場合には、反応液100ml当たり5～50ml/minの通気範囲が好適である。反応は溶存酸素によって進行するため過剰の酸素は無駄であり、少なすぎれば反応は進行しない。

【0017】光照射の光源は、特に限定されず、太陽光、蛍光灯、タングステンハロゲン灯、高圧水銀灯等、任意のものが使用できるが、特に可視光エネルギーの高い蛍光灯、タングステンハロゲン灯、高圧水銀灯等が好ましい。反応温度は -80°C 以上で実施可能であるが、反応効率と安全性の見地から $0^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ の範囲が好適であり、通常3～15時間で反応は終了する。

【0018】反応終了後は、溶媒を留去すれば、前記（B）で表わされるN-保護5-アミノメチル-5-ヒドロキシ-2,5-ジヒドロフラン-2-オン又はその開環体である4-オキソ-5-フタルイミドペンテン酸が得られる。これらはたがいに互変異性体の関係にあり、反応系中で、あるいは分析条件等の外部環境により、その状態が変化する。酸化生成物は再結晶等の通常の操作で単離精製することができるが、これを単離することなく、活性炭による脱色を行ってそのまま次の工程

に用いることもできる。

【0019】(2) 還元工程 (水素化)

本工程は前記酸化精製を還元する工程である。本工程は、従来公知の任意の方法で実施できるが、反応の経済性から金属触媒を用いた水素化が好ましい。触媒はVIII族金属が好適で、担体に担持されたパラジウム又はニッケル、ランネーニッケル等が利用できる。本工程は、具体的には、例えば5%-炭素担持パラジウム触媒を用い、原料の5~20倍量のメタノール中、常圧~3気圧の水素雰囲気下、0℃~50℃の条件で実施可能である。また、溶媒はエタノール、プロパノール等の低級アルコール、酢酸等の低級脂肪酸が使用できる。なお、低級アルコール中の反応では、反応式中、R³のアルキル化が起ることもあるが、これらは次の工程にそのまま利用できるもので、5-アミノレブリン酸の製造には問題ない。

【0020】反応後は、触媒を濾過により除去した後、溶媒を留去して得られる固体をそのまま次工程に利用することができる。

【0021】(3) 加水分解工程

本工程は、加水分解により5-アミノレブリン酸を得る工程である。加水分解には、酸を用いるのが好ましく、この酸は、加水分解後5-アミノレブリン酸の塩となるもので、目的に応じて酢酸、トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸等より任意のものが選択できる。溶媒は水又は水にジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール等水溶性有機溶媒を混合したものが使用できる。反応後は、溶媒を留去すれば5-アミノレブリン酸塩が得られ、更に、水-エタノールや酢酸エチル-エタノール等を用いる再結晶等の公知の方法により精製が可能である。また、得られた5-アミノレブリン酸塩は、当量のアルカリで中和することにより遊離の5-アミノレブリン酸とすることができる。

【0022】このようにして得られた5-アミノレブリン酸は、ヘム、ビタミンB₁₂、チトクローム等の製造中間体として使用できる他、農薬、化学品の原料として用いることもできる。

【0023】

5-アミノレブリン酸塩酸塩	
¹ H-NMR δ (ppm) D ₂ O 400MHz	2.72 (2H, t, J=6.5Hz) 2.91 (2H, t, J=6.5Hz) 4.16 (2H, s)
IR cm ⁻¹ ヌジヨール法	3150, 3100, 3000, 1725, 1495, 1430, 1405, 1395, 1390, 1215, 1195, 1145, 1100, 1080, 1000, 975, 955, 865, 840, 620

【0030】実施例2

N-フルフリルフタルイミド2.27g (10.0mmo
l) を酸素吹き込み管、温度計、水ジャケット付ラン

【発明の効果】本発明の製造法によれば、安価で入手容易な原料から、簡単な操作により、高い収率で5-アミノレブリン酸を製造することができる。

【0024】

【実施例】以下に実施例をあげて本発明方法を説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

【0025】実施例1

(1) 酸化工程

N-フルフリルフタルイミド2.27g (10.0mmo
l) を酸素吹き込み管、温度計、還流冷却器を備えた容量200mlのガラス製三口フラスコに入れ、100mlの無水ピリジンで溶解した。次いでローズベンガル7.0mgを加えて10~20℃の温度で光照射を行いながら、20ml/minの速度で酸素ガスを通じた。光源には27W白色蛍光灯を用い、フラスコ外部より照射を行った。7時間後、光照射を止め、減圧下にピリジンを留去したところ、淡茶色の半結晶性物質2.47gを得た。

【0026】(2) 還元工程 (水素化)

(1) で得られた半結晶性固体2.00gを40mlのメタノールに溶解し、5%Pd-C触媒200mgの共存下大気圧の水素雰囲気下で、50℃で攪拌を行った。5時間後、室温まで放冷し、濾過により触媒を除去した後メタノールを留去したところ、白色結晶2.11gが得られた。

【0027】(3) 加水分解工程

(2) で得られた白色結晶2.11gに6N-塩酸100mlを加え、5時間加熱還流を行った。次いで、減圧下塩酸を留去し、得られた茶色の固体をエタノールに溶解し、アセトンを加えて生じた結晶を濾別したところ、5-アミノレブリン酸塩酸塩0.689gが得られた。N-フルフリルフタルイミドからの収率は51%であった。

【0028】このようにして得られた5-アミノレブリン酸塩酸塩のスペクトルデータを表1に示す。

【0029】

【表1】

保護管を備えた容量200mlのガラス製三口フラスコに入れ、100mlの無水ピリジンで溶解した。次いでローズベンガル7.0mgを加えて10~15℃の温度で光

照射を行いながら、2.0 ml/min の速度で酸素ガスを通じた。光源には、100Wタングステンハロゲン灯を用い、フラスコ内部より照射を行った。3時間後、光照射を止め、減圧下にピリジンを留去したところ、赤色のタール状物質が得られた。このタール状物質を水100 mlに溶解し、不溶分を濾過により除き、濾液を濃縮、乾固して淡茶色結晶の酸化生成物2.57 gを得た。得られた結晶をHPLC分析に付したところ、ピリジンの存在が認められ、ピリジンを除いた純度は85%であっ

た。また、NMR分析ではピリジン及び4-オキシ-5-フタルイミドベンテン酸が確認された。ピリジンの含有量を測定したところ酸化生成物と同モルの23%であった。得られた酸化生成物の収率は76%であった。

【0031】このようにして得られた酸化生成物のスペクトルデータを表2に示す。

【0032】

【表2】

	酸化生成物
¹ H-NMR δ (ppm) D ₂ O 400MHz	4.80(2H, s) 6.84(1H, d) 7.13(1H, d) 7.30~8.20(Ar 7H, m) 8.53~8.61(Ar 2H, m)
IR cm ⁻¹ ヌジヨール法	1770, 1710, 1630, 1480, 1470, 1420, 1380, 1310, 1195, 1110, 1090, 980, 950, 720, 690, 610, 535

【0033】(2) 還元工程(水素化)

(1) で得られた淡茶色結晶2.50 gを実施例1と同様の操作で還元し、淡黄色結晶1.88 gを得た。この結晶は、NMR分析の結果から、5-フタルイミドレブリン酸であることが確認された。その収率は97%であ

った。

【0034】このようにして得られた5-フタルイミドレブリン酸のスペクトルデータを表3に示す。

【0035】

【表3】

	5-フタルイミドレブリン酸
¹ H-NMR δ (ppm) CDCl ₃ 400MHz	2.61(2H, t) 2.84(2H, t) 4.57(2H, s) 7.57~7.95(Ar 4H, m)
IR cm ⁻¹ ヌジヨール法	1770, 1720, 1710, 1690, 1610, 1460, 1410, 1370, 1310, 1280, 1250, 1230, 1190, 1100, 1080, 1040, 1010, 980, 960, 900, 750, 720, 710, 610, 530, 490, 470

【0036】(3) 加水分解工程

(2) で得られた5-フタルイミドレブリン酸1.80 gを用いて実施例1と同様の操作で加水分解を行ったところ、淡黄色結晶の5-アミノレブリン酸塩酸塩0.862 g (N-フルフリルフタルイミドからの収率75%) が得られた。

【0037】実施例3

(酸化工程) 溶媒を無水ピリジン100 mlに代えてアセトン60 mlとピリジン40 mlの混合溶媒を用いた以外、実施例2の酸化工程と同様に実施したところ、ピリジン、5-フタルイミドメチル-5-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラン-2-オン及び4-オキシ-5-フタルイミドベンテン酸から成る酸化生成物が淡茶色結晶として2.46 g得られた。得られた組成物中のピリジン

を除いた純度は87%で、酸化生成物の収率は73%であった。

【0038】次いで、上で得た酸化生成物を実施例1と同様の操作で還元し、更に加水分解工程を経て、5-アミノレブリン酸塩酸塩の淡黄色結晶0.855 g (N-フルフリルフタルイミドからの収率51%) を得た。

【0039】実施例4

(酸化工程) 溶媒を無水ピリジン100 mlに代えてメタノール50 mlとピリジン50 mlの混合溶媒を用いた以外、実施例2の酸化工程と同様に実施したところ、ピリジン、5-フタルイミドメチル-5-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラン-2-オン及び4-オキシ-5-フタルイミドベンテン酸から成る酸化生成物が淡黄色結晶として2.01 g (収率59%) 得られた。

【0040】次いで、上で得た酸化生成物を実施例1と同様の操作で還元し、更に加水分解工程を経て、5-アミノレブリン酸塩酸塩の淡黄色結晶0.670g（N-フルフリルフタルイミドからの収率40%）を得た。

【0041】実施例5

（酸化工程）溶媒を無水ピリジン100mlに代えて、クロロホルム50mlとピリジン50mlの混合溶媒を用いた以外、実施例2の酸化工程と同様に実施したところ、ピリジン 5-フタルイミドメチル-5-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラン-2-オン及び4-オキソ-5-フタルイミドベンテン酸から成る酸化生成物が淡茶色結晶として2.21g得られた。得られた酸化生成物中のピリジンを除いた純度は86%で、収率は65%であった。

【0042】次いで、上で得た酸化生成物を実施例1と同様の操作で還元し、更に、加水分解工程を経て、5-アミノレブリン酸塩酸塩の淡黄色結晶0.788g（N-フルフリルフタルイミドからの収率47%）を得た。

【0043】実施例6

（酸化工程）増感剤をローズベンガル7.0mgに代えてコロネン50mgを用いた以外、実施例3と同様に実施したところ、ピリジン、5-フタルイミドメチル-5-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラン-2-オン及び4-オキソ-5-フタルイミドベンテン酸から成る酸化生成物が淡黄色結晶として2.26g得られた。得られた酸化生成物の収率は67%であった。

【0044】次いで、上で得た酸化生成物を実施例1と同様の操作で還元し、更に加水分解工程を経て、5-アミノレブリン酸塩酸塩の淡黄色結晶0.771g（N-フルフリルフタルイミドからの収率46%）を得た。

【0045】実施例7

（酸化工程）増感剤をローズベンガル7.0mgに代えてフラレーン（C₈₀）10mgを用いた以外、実施例5と同様に実施したところ、ピリジン、5-フタルイミドメチル-5-ヒドロキシ-2, 5-ジヒドロフラン-2-オン及び4-オキソ-5-フタルイミドベンテン酸から成る酸化生成物が淡かっ色結晶として2.54g得られた。得られた酸化生成物の収率は75%であった。

【0046】次いで、上で得た酸化生成物を実施例1と同様の操作で還元し、更に加水分解工程を経て、5-アミノレブリン酸塩酸塩の淡黄色結晶0.838g（N-フルフリルフタルイミドからの収率50%）を得た。

【0047】比較例1

（酸化工程）溶媒を無水ピリジン100mlに代えてトルエン100mlを用いた以外、実施例2の酸化工程と同様に実施し、3時間後及び5時間後にHPLCで分析したところ、反応の進行は全く認められなかった。

【0048】（酸化工程）溶媒を無水ピリジン100mlに代えてアセトン50ml、トリエチルアミン50mlの混合溶媒を用いた以外、実施例2の酸化工程と同様に実施し、3時間後及び5時間後にHPLCで分析したところ、反応の進行は全く認められなかった。

フロントページの続き

(72)発明者 植木 弘之

埼玉県幸手市権現堂1134-2 株式会社コ
スモ総合研究所研究開発センター内